

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

DOROTEJA PERIĆ

NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija.....	2
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Etiologija.....	2
1.3.1. Genetika	2
1.3.2. Okoliš	3
1.4. Patogeneza	3
1.5. Klasifikacija	4
1.6. Klinička slika.....	5
1.6.1. Opći simptomi	5
1.6.2. Kožne manifestacije	5
1.6.3. Vaskularne promjene	5
1.6.4. Ekstrakutane manifestacije	6
1.6.4.1. Gastrointestinalne manifestacije	6
1.6.4.2. Plućne manifestacije	6
1.6.4.3. Mišićnokoštane manifestacije	7
1.6.4.4. Neuromuskularne manifestacije	7
1.6.4.5. Bubrežne manifestacije	7
1.6.4.6. Srčane manifestacije	7
1.7. Dijagnoza	7
1.7.1. Laboratorijski nalazi	8
1.7.2. Serološki pokazatelji SSc	8
1.7.3. Kapilaroskopija.....	8
1.8. Diferencijalna dijagnoza	8
1.9. Liječenje	10
1.10. Tijek i prognoza bolesti	11

1.11.	Nutritivni status bolesnika sa sustavnom sklerozom	12
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	16
4.	REZULTATI.....	23
5.	RASPRAVA	32
6.	ZAKLJUČCI.....	36
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	38
8.	SAŽETAK.....	43
9.	SUMMARY	45
10.	ŽIVOTOPIS	47

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Mislavu Radiću na svom strpljenju, posvećenom vremenu i stručnoj pomoći pri planiranju i pisanju ovog diplomskog rada te na ukazanom povjerenju.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji na svoj pruženoj podršci.

1. UVOD

1.1. Definicija

Sustavna skleroza (SSc) ili skleroderma rijetka je bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena poremećajima u vaskularnim, imunološkim i fibroznim patofiziološkim slijedovima (1).

Naziv skleroderma potječe od grčkih riječi sklērōsis–otvrdnuće i dérma – koža, prema glavnom fenotipskom obilježju bolesti - otvrdnuću kože; kao posljedici hiperprodukcije kolagena, uz oštećenje krvnih žila i aktiviranje fibroblasta.

Bolest je karakterizirana različitim stupnjem zahvaćenosti unutarnjih organa – probavnog sustava, srca, pluća i bubrega.

1.2. Epidemiologija

SSc je opisana u pacijenata diljem svijeta (2). Procjenjuje se da se novi slučajevi SSc javljaju brzinom od približno 7-20 osoba na milijun stanovnika opće populacije godišnje (3, 4).

Poznato je da prevalencija i težina simptoma varira između različitih rasnih i etničkih skupina, pa je tako incidencija veća u Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji u odnosu na Europu, te se bolest češće javlja u Afroamerikanaca (1).

Učestalost SSc veća je u žena nego u muškaraca (3:1), s tim da su razlike veće u mlađim dobnim skupinama (7:1), a manje u bolesnika starijih od 50 godina (2:1) (5). Veći broj oboljelih žena stalan je nalaz u svim studijama (2). Početak SSc u djetinjstvu je rijedak, pa tako manje od 5% svih slučajeva otpada na djecu mlađu od 16 godina, a manje od 10% na one mlađe od 20 godina (6). Novi slučajevi SSc rijetko se javljaju u oba spola poslije 75. godine (7, 8).

1.3. Etiologija

Uzrok bolesti do danas nije poznat, međutim različita istraživanja upućuju na utjecaj genetskih čimbenika i okoliša, kao i na mogućnost utjecaja nekih virusnih / bakterijskih infekcija i lijekova kao rizičnih čimbenika za razvoj bolesti (1).

1.3.1. Genetika

SSc je poligenska bolest, te je stoga ukupan utjecaj genetike na razvoj bolesti relativno mali (1). Blizanačke studije su negativne, a obiteljsko pojavljivanje bolesti je rijetko (9). To upućuje na zaključak da je genetički utjecaj vjerojatno složen te da uključuje više gena koji sudjeluju u razvoju bolesti.

Brojne genetske varijante povezane s povećanom osjetljivošću za razvoj SSc također su povezane s nastankom drugih autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis i sustavni lupus eritematosus (10). Neka istraživanja pokazala su povezanost SSc s HLA-DR1, HLA-DR3 i HLA-DR5 (11).

Razmatrani su i epigenetski mehanizmi koji mogu igrati ulogu u razvoju bolesti, ali bez jasne potvrde povezanosti.

1.3.2. Okoliš

Povezanost utjecaja okolišnih čimbenika i čimbenika rizika na radu opsežno se istražuje, međutim uloga okoliša u nastanku bolesti još uvijek nije u potpunosti shvaćena (12, 13). Glavni razlog tomu je što je bolest rijetka.

Okolišni čimbenici kvalificiraju se kao profesionalni (silicijev dioksid i organska otapala) i neprofesionalni/neinfektivni (lijekovi, pesticidi i dr.) (12). Najsnažniji dokazi upućuju na uzročnu povezanost izloženosti organskim otapalima i silicijevom dioksidu i razvoju SSc.

Među rizične čimbenike navode se i neki virusi (parvovirus B19, retrovirusi, citomegalovirus, Epstein-Barrov virus) i lijekovi (pentazocin, bleomicin, karbi dopa, kokain) (14), iako direktni kauzalni odnos između infekcije i razvoja SSc još uvijek nije potvrđen.

1.4. Patogeneza

Osnovni poremećaj je u prekomjernoj produkciji kolagena, za koju se smatra da nastaje kao rezultat autoimune disfunkcije.

Abnormalnosti se očituju kao: VASKULOPATIJA sa fibrointimalnom proliferacijom malih krvnih žila i vazospastičkim epizodama (koje se klinički očituju kao Raynaudov fenomen) izazvanim hladnoćom ili stresom, koje mogu dovesti do tkivne ishemije; FIBROZA koja može rezultirati oštećenjem i disfunkcijom unutarnjih organa te AUTOIMUNA DISREGULACIJA koja uzrokuje aktivaciju limfocita koji stvaraju protutijela, nenormalnu proizvodnju citokina i kemokina i disregulaciju nespecifične imunosti (15). Zahvaćenost kože gotovo je univerzalna pojava kod SSc te je ujedno i najvažniji dijagnostički kriterij. Histološke promjene kože mogu se manifestirati kao rani; upalni stadij i kasni; sklerozirajući stadij.

Poznate su dvije hipoteze patogeneze SSc (16):

1. Imunološka
2. Vaskularna

Većina teorija o patogenezi SSc stavlja imunološki sustav u centar događanja. Imunološka teorija u prvi plan stavlja anomalije limfocita T koji putem citokina mogu uzrokovati oštećenje stijenke krvnih žila, a time posredno i tkivnu hipoksiju (16). Prema vaskularnoj teoriji primarne se promjene nalaze na krvnim žilama (zadebljanje stijenki, suženje lumena), zbog čega dolazi do smanjenja oksigenacije tkiva. Moguće je da potom tkivna hipoksija stimulira fibroblaste na pojačanu sintezu kolagena (17).

1.5. Klasifikacija

SSc je danas prepoznata kao sindrom sa širokim spektrom kliničkih i laboratorijskih manifestacija. Zahvaćenost kože najvažniji je dijagnostički kriterij, a sama distribucija kožnih promjena je važna u razlikovanju dva klinička podtipa SSc: difuznog kožnog (dcSSc) od ograničenog (lokaliziranog) kožnog (lcSSc) oblika SSc. Svaki od podtipova nadalje se mogu podijeliti u tri stadija: rani, srednji i kasni, ovisno o trajanju bolesti.

Difuzna kožna SSc (dcSSc) je definirana kao zadebljanje kože koje se javlja u bilo kojem trenutku tijekom trajanja bolesti, a koje se proteže proksimalno od laktova i koljena zahvaćajući nadlaktice, bedra ili trup, a u kasnijim stadijima bolesti prednji dio prsnog koša, leđa i abdomen.

Nasuprot tomu, u ograničenom kožnom obliku SSc (lcSSc) u pacijenata postoji ograničeno zadebljanje kože, koje podrazumijeva zahvaćanje prstiju, šake i/ili podlaktice ili pojava SSc bez kožnih očitovanja (sclerosis sine scleroderma) - samo sa zahvaćanjem unutarnjih organa.

Stadiji dcSSc su: rani - trajanja do tri godine, srednji - tri do šest godina te kasni - duže od šest godina trajanja bolesti. Za razliku od dcSSc, stadije lcSSc teže je odrediti, pa je stoga predložena eksperimentalna podjela na rani stadij - trajanja do pet godina, srednji - pet do deset godina i kasni - duže od deset godina trajanja bolesti.

U ograničenom obliku SSc koji se obično naziva CREST sindrom (engl. Calcinosis, Raynaud' s phenomenon, Esophageal malfunction, Sclerodactyly, Telangiectasia) nalaze se opsežne supkutane kalcifikacije, Raynaudov fenomen, zahvaćenost jednjaka, sklerodaktilija i teleangiektatične promjene kože.

1.6. Klinička slika

SSc ima visok stupanj smrtnosti naročito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znacima kao što je opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa (18).

1.6.1. Opći simptomi

Umor, slabost, artralgie i mialgije su uobičajeni simptomi SSc. Pet najučestalijih simptoma prema učestalosti su: umor (89%), Raynaudov fenomen (86%), ukočenost ruku (81%), bolnost zglobova (81%) te teškoće spavanja (76%). Manje učestali simptomi su gubitak tjelesne težine (21%) te vrućica (12%) (19).

1.6.2. Kožne manifestacije

Zahvaćenost kože univerzalna je i dijagnostički najvažnija značajka SSc. Opseg i težina zadebljanja i otvrdnuća kože može se procijeniti uz pomoć modificiranog Rodnanovog kožnog testa. Promjene na koži najčešće započinju na prstima, rukama i licu.

U ranoj fazi bolesti javlja se zadebljanje, otekline i crvenilo kože. U uznapredovalim slučajevima dolazi do otvrdnuće kože, gubitka kožnih adneksa, smanjenja pokretljivosti sve do kontraktura te autolize distalnih falangi.

Ostale kožne manifestacije koje se mogu pojaviti su: skleredem, svrbež, telangiektazije, područja depigmentacije i hiperpigmentacija, supkutane kalcifikacije, nekrotične promjene na vršcima prstiju ručja.

1.6.3. Vaskularne promjene

U većine bolesnika prvi simptom je Raynaudov fenomen, koji se klinički očituje kao reverzibilni vazospazam uzrokovan fibrointimalnom proliferacijom malih krvnih žila. Uslijed hladnoće, stresa ili promjene temperature - prsti ruku pobjede kao posljedica vazospazma, a nedugo zatim postanu cijanotični zbog usporene cirkulacije u dilatiranim kapilarama i venulama. Na kraju, boja se mijenja u crvenkastu poradi reaktivne vazodilatacije.

Kada se u malim krvnim žilama razviju progresivne strukturne promjene, protok krvi trajno je oštećen, što dovodi do produženih epizoda Raynaudovog fenomena koje mogu dovesti do ishemijske digitalne ulceracije ili infarkta. Progresivne strukturalne promjene

moгу se vidjeti kapilaroskopijom kapilara nokatne ploče s karakterističnim morfološkim uzorkom (tzv. scleroderma pattern): uvećane kapilare (megakapilare), hemoragije i avaskularne zone bez kapilara. Primarni Raynaudov fenomen može se javiti i u zdrave populacije i izolirani je nalaz, odnosno ne postoji dokaz nikakve druge podležeće bolesti te nije povezan sa strukturalnim vaskularnim promjenama ni ishemičnim oštećenjem tkiva, tako da je kapilaroskopija kapilara nokatne ploče uredna, a antitijela karakteristična za SSc su negativna.

Vaskulopatija velikih krvnih žila može se se očitovati kao pulmonarna arterijska hipertenzija (PAH) ili pak kao sklerodermijska renalna kriza (SRC) sa simptomima hipertenzivne krize i akutnog zatajenja bubrega.

1.6.4. Ekstrakutane manifestacije

Ekstrakutane manifestacije su: gastrointestinalne, plućne, bubrežne, srčane, muskuloskeletne i neuromuskularne. Promjene na unutarnjim organima opažaju se u 80-90% bolesnika sa SSc.

1.6.4.1. Gastrointestinalne manifestacije

U gotovo polovice bolesnika zahvaćen je i gastrointestinalni trakt (20). Svi dijelovi probavne cijevi mogu biti zahvaćeni. Najčešća je promjena progresivna atrofija stijenke jednjaka, koja započinje i najjače zahvaća submukozu i muskularni sloj (21). Te promjene mogu biti udružene s atrofijom i ulceracijom sluznice. Slične atrofične promjene i fibroza javljaju se u želucu, tankom i debelom crijevu (21). Teškoće pri gutanju i gastrointestinalni simptomi posljedica su promjena jednjaka i tankog crijeva. Često dolazi do dilatacije i stenoze jednjaka. Najčešće je prisutna disfagija i gastroezofagealni refluks te induracija želuca i crijeva sa simptomima proljeva i opstipacije. Malapsorpcija je odraz fibroze submukoze tankog crijeva, te atrofije muskularnog dijela (20).

1.6.4.2. Plućne manifestacije

Pluća su zahvaćena u najmanje dvije trećine bolesnika sa SSc (22). Najčešći simptom je dispneja pri naporu, često udružena sa suhim i neproduktivnim kašljem (23). U plućima se javljaju difuzna intersticijska fibroza i plućna vaskularna bolest. Budući da promjene u plućima napreduju, posljedica je sekundarna plućna hipertenzija s desnostranom srčanom hipertrofijom i insuficijencijom. Dispneja i kronični kašalj posljedica su promjena pluća pa se

u tih bolesnika razvija tzv. sindrom krutih pluća (engl. stiff lung syndrome). Upravo su plućne komplikacije glavni uzrok smrti u pacijenata sa SSc (24).

1.6.4.3. Mišićnokoštane manifestacije

Manifestacije mišićnokoštanog sustava poput bolova u zglobovima i mišićima, mišićne slabosti i smanjenja grube motoričke snage javljaju se na početku bolesti. Bolovi u zglobovima, ukočenost i kontrakture nastaju zbog fibroze oko tetiva i drugih izvanzglobnih struktura. Kontrakture su najčešće na prstima iako mogu biti zahvaćeni i veći zglobovi (ručni, lakatni i nožni zglob). Uz to se ponekad može javiti palpabilno i čujno trenje tetiva (TFR, od engl. Tendon Friction Rubs). U kasnijim stadijima dolazi do atrofije mišića uz već spomenuti razvoj kontraktura.

1.6.4.4. Neuromuskularne manifestacije

Od neuroloških simptoma opaža se sindrom karpalnoga tunela i neuralgija (25).

1.6.4.5. Bubrežne manifestacije

Bubrežna kriza u sklopu SSc je u prošlosti do otkrića inhibitora enzima konvertaze angiotenzina I (ACE - inhibitori) bila jedan od najčešćih uzroka smrti (26). Bubrežna kriza obilježena je malignom hipertenzijom koja može brzo napredovati u bubrežno zatajenje. Simptomi uključuju glavobolju, izražen umor, naglo nastale neurološke simptome i tipičnu sliku bubrežnog zatajenja praćenu dubokim disanjem i mučninom zbog acidoze.

1.6.4.6. Srčane manifestacije

Srčana bolest je češće sekundarna uslijed plućnih komplikacija te se manifestira kao, već spomenuta, hipertrofija desnog srca.

1.7. Dijagnoza

Dijagnoza SSc može se postaviti na temelju dobre anamneze i kliničke slike. U svakog bolesnika s Raynaudovim fenomenom, ukočenim i hladnim prstima, oteklinama kože ili osjećajem zategnute kože (koža „kao da je prekratka“) treba posumnjati na SSc.

Presudno značenje ima nalaz histološkog pregleda kože i RTG pluća (intersticijske promjene).

1.7.1. Laboratorijski nalazi

U laboratorijskim nalazima često je prisutna anemija kronične bolesti, hipergamaglobulinemija, reumatoidni faktor (25%), krioglobulinemija i cirkulirajući imunokompleksi (27).

1.7.2. Serološki pokazatelji SSc

Osobito visoku specifičnost za SSc imaju protutijela na topoizomerazu I, antinukleolarna protutijela i anticentromerna protutijela. Za dijagnozu najvažniji je nalaz antinukleolarnih protutijela (ANA), koja su pozitivna u oko 95% bolesnika sa SSc.

U difuznom obliku SSc karakterističan je nalaz autoantitijela Scl-70 protiv enzima DNK topoizomerase I, a za CREST sindrom nalaz autoantitijela protiv centromere kromosoma (27). Ta protutijela su nađena u približno 40% bolesnika, a povezana su s difuznom zahvaćenošću kože i intersticijskom plućnom bolesti. Ta su protutijela gotovo patognomonična za SSc, rijetko se nalaze u drugim bolestima kao i zajedno s anticentromernim protutijelima. Anticentromerna protutijela (ACA) su relativno specifična za SSc, a prisutna su u približno 20-30% bolesnika (28). Kao što je već prije spomenuto, ova protutijela značajno su povezana sa sindromom CREST. Anti RNK polimeraza I je drugo najčešće protutijelo koje se nalazi u bolesnika sa SSc te upućuje na veću mogućnost razvoja bolesti bubrega (bubrežne krize) ili srca.

Serološki testovi korisni su u potvrđivanju, međutim, ne i isključivanju same dijagnoze.

1.7.3 Kapilaroskopija

Kapilaroskopija je jednostavna neinvazivna morfološka metoda, kojom se pod povećanjem promatraju kapilare ležišta noktiju, preciznije promatra se protok eritrocita kroz lumen kapilara, s venskog na arterijski kraj (29). Važna je dijagnostička pretraga za otkrivanje rane SSc. Kao što je već prije spomenuto, nalaz kapilaroskopije ima karakterističan morfološki uzorak: uvećane kapilare (megakapilare), hemoragije i avaskularne zone bez kapilara.

1.8. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza ovisi o glavnim kliničkim manifestacijama bolesti u pojedinog bolesnika. Kod zahvaćanja kože bez prisutnog Raynaudovog fenomena, tipičnog sklerodermijskog uzorka na kapilaroskopiji te pozitivnih protutijela treba isključiti i druga

stanja koja se mogu prezentirati sličnim kožnim promjenama. Neka od tih stanja prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza sustavne skleroze

Poremećaji koji se slično prezentiraju
Sustavni eritemski lupus
Reumatoidni artritis
Upalne miopatije
Poremećaji sa sličnim visceralnim manifestacijama
Primarna plućna hipertenzija
Primarna bilijarna ciroza
Idiopatski intestinalni hipomotilitet
Kolageni kolitis
Idiopatska intersticijska plućna fibroza
Poremećaji sa sličnim zahvaćanjem kože
a) zahvaća prste
Dijabetička digitalna skleroza
Bolest uzrokovana vinil-kloridom
Vibracijski sindrom
SSc inducirana bleomicinom
Kronična refleksna simpatička distrofija
Amiloidoza
Sklermiksedom
b) ne zahvaća prste
Skleredem
Eozinofilni fasciitis
Eozinofilija-mijalgija sindrom
Generalizirana subkutana morfea
Fibroza povezana s augmentativnom mamoplastikom
Amiloidoza
Karcinoidni sindrom
SSc inducirana pentazocinom

1.9. Liječenje

S obzirom da jasan uzrok SSc još nije sasvim poznat, još uvijek ne postoji liječenje koje može bitno promijeniti prirodni tijek bolesti. Bolesnici sa SSc-om većinom se liječe simptomatski. Učinkovitost u vidu reverzibilnosti promjena je moguća samo na koži, dok su promjene na unutarnjim organima ireverzibilne.

Terapijski pristup ovisit će o zahvaćenosti organa odnosno organskih sustava. Jedan od osnovnih problema u procjeni uspješnosti pojedine terapije u bolesnika sa SSc je nedostatak odgovarajućih kontrolnih parametara i/ili pokazatelja ishoda liječenja. Danas se u praćenju terapijskih učinaka na fibrozne promjene kože i pluća u pravilu koriste zbrojevi kožnih promjena među kojima je najčešće korišten Rodnanov kožni zbroj (engl. Rodnan Skin Score, RSS) i mjerenje plućne funkcije.

U Tablici 2 nalaze se EULAR-EUSTAR preporuke iz 2009. godine za liječenje SSc (30). Liječenje bolesnika sa SSc i zahvaćenošću probavnog sustava je simptomatsko i suportivno. Procjena nutritivnog statusa trebala bi biti rutinski postupak u bolesnika sa SSc (31). Uz preporuke o higijeni usne šupljine, uzimanje više manjih obroka dnevno, izbjegavanje vodoravnog položaja nakon obroka, vježbi mišića lica, primjeni umjetne slin (kod prisutnog suhog („sicca“) sindroma) (32), EULAR-EUSTAR (30) predlaže upotrebu inhibitora protonske crpke u prevenciji gastroezofagealnog refluksa, ulkusa i striktura. EULAR-EUSTAR predlaže i uporabu prokinetika kod poremećaja motiliteta crijeva. Kod poremećaja crijevne bakterijske flore i prekomjernog rasta bakterija preporučuje se rotacijska antibiotska terapija (promjena antibiotika svaka četiri tjedna s pauzama) (30). U ranoj fazi dcSSc-a EULAR-EUSTAR za zahvaćenost kože predlaže primjenu metotreksata (MTX) (30).

U liječenju Raynaudovog fenomena i cijeljenja starih i prevencije nastajanja novih ulceracija okrajina značajan terapijski učinak postiže se blokatorima kalcijjskih kanala (najbolji rezultati postignuti su nifedipinom) i paranteralno primijenjenim analogom prostaciklina (iloprost) (16). Prema rezultatima dva randomizirana, placebom kontrolirana klinička istraživanja (RAPIDS-1 i 2) liječenje bosentanom u bolesnika sa SSc poboljšava plućnu arterijsku hipertenziju i sprječava nastanak novih ulceracija okrajina, no istodobno nema utjecaja na cijeljenje ranije nastalih ulceracija (33, 34).

Za liječenje plućne fibroze preporučuje se ciklofosfamid dok su za liječenje PAH-a indicirani bosentan, sildenafil i intravenski agonist prostaciklina epoprosterenol (30, 35).

Sklerodermijska bubrežna kriza (SRC) liječi se primjenom ACE inhibitora (kaptoprila) (30). U bolesnika koju primaju terapiju glukokortikoidima potreban je oprez i stalno praćenje. Arterijska hipertenzija se liječi antagonistima reninsko-angiotenzinskog sustava.

Tablica 2. EULAR preporuke za liječenje sustavne skleroze

Raynaudov fenomen		Liječenje	Nifedipin, iloprost
Koža	Rana faza difuzne SSc	Liječenje	Metotreksat
	Digitalne ulceracije	Prevenција Liječenje	Bosentan Iloprost (intravenozno)
Pluća	Plućna hipertenzija	Liječenje	Bosentan, sildenafil, epoprostenol
	Plućna fibroza	Liječenje	Ciklofosamid
Bubrezi	Bubrežna kriza	Prevenција Liječenje	Pozorno praćenje pacijenata na glukokortikoidima Povišenje doze ACE inhibitora
Gastrointestinalni sustav		Prevenција Liječenje	Inhibitori protonske pumpe Prokinetici, antibiotici

1.10. Tijek i prognoza bolesti

Bolest ima kroničan i progresivan tijek. Prognoza bolesti ovisi o podtipu SSc i zahvaćenosti unutarnjih organa. Mortalitet je veći u bolesnika s dcSSc-om te zahvaćanjem bubrega, pluća i srca, osobito unutar prve godine. Kako je uporabom ACE inhibitora smanjen

mortalitet uzrokovan sklerodermijskom bubrežnom krizom, glavni uzroci smrti u bolesnika sa SSc-om su intersticijska bolest pluća i plućna arterijska hipertenzija (36).

1.11. Nutritivni status bolesnika sa sustavnom sklerozom

Gastrointestinalne manifestacije SSc su učestale te one utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (GIT) prisutna je u približno 90% pacijenata sa SSc, a očituje se različitim stupnjem upale, vaskularnog oštećenja i fibroze; kako u gornjem tako i u donjem GIT (37).

Nutritivni status danas se koristi kao marker za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno i predviđa smrtnost u pacijenata sa SSc (38). Različite gastrointestinalne manifestacije mogu utjecati na nutritivni status u pacijenata sa SSc i to putem nekoliko mehanizama (40). Zahvaćanje gastrointestinalnog sustava može uzrokovati teške poremećaje motiliteta crijeva i usporenje peristaltike crijeva, koja dovodi do prerastanja bakterijske flore te posljedično malapsorpcijskog sindroma. Malapsorpcijski sindrom dovodi do manjka masti, proteina, ugljikohidrata i vitamina, a manifestira se steatorejom, multiplom nutritivnom deficijencijom i gubitkom težine (41).

Svaki dio probavnog sustava (od usta do anusa) može biti zahvaćen. Već na samom početku probavnog sustava zbog fibroze kože lica može doći do suženja usnog otvora (mikrostomija), također, može doći do atrofije i skraćivanja frenuluma jezika što sve otežava hranjenje, žvakanje i gutanje (32). Uz SSc nerijetko je prisutan i suhi („sicca“) sindrom što još više pogoršava žvakanje i gutanje hrane zbog smanjenog lučenja sline. Ždrijelna disfagija prisutna u 25% bolesnika može uzrokovati curenje sline, retenciju, aspiraciju, nazalnu regurgitaciju, kašalj nakon gutanja i osjećaj zastajanja hrane u grlu (42). Zahvaćenost jednjaka prisutna je u više od 90% bolesnika, od kojih samo oko 60% ima simptome. Najčešća je disfagija zbog poremećaja motiliteta jednjaka (češće u donje dvije trećine). Smetnje se očituju otežanim gutanjem i otežanim prolaskom suhe hrane, žgaravicom i osjećajem retrosternalnog pritiska zbog regurgitacije želučanog sadržaja (42).

Znakovi zahvaćanja želudca su rani osjećaj sitosti nakon jela, nadutost, mučnina i povraćanje zbog čega bolesnici smanjuju i izbjegavaju obroke što nerijetko dovodi do gubitka tjelesne težine (32). Nerijetko je zahvaćena i anorektalna regija pa u nekih bolesnika dolazi do gubitka tonusa sfinktera, fekalne inkontinencije i prolapsa rektuma (32,42).

Nutritivni status u pacijenata sa SSc počeo je privlačiti pažnju zbog prijavljene pothranjenosti u oko 56% pacijenata (40,43,44). Međutim, čini se da konvencionalni markeri nutritivnog statusa, uključujući BMI i serumski albumin, nisu dobri pokazatelji pothranjenosti u pacijenata sa SSc (43, 44). Nekoliko kliničkih izvješća ukazuju na to da je niža nemasna tjelesna masa sa varijabilnom komponentom masne tjelesne mase povezana sa ishodom bolesti (40,43). Korelati pothranjenosti uključuju duljinu trajanja bolesti, difuznu kožnu bolest, globalnu procjenu težine bolesti od strane liječnika, hemoglobin, oralni otvor i abdominalnu distenziju. (43, 44). Pomoću Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), rizik od pothranjenosti identificiran je kod 18% od dvjesto pedeset osam pacijenata sa SSc koji su imali slab apetit, nadutost i oticanje trbuha, kao jednim gastrointestinalnim prediktorima pothranjenosti (44).

Iz svega navedenog, smatra se kako bi nutritivna potpora mogla pomoći u sprječavanju iscrpljenosti i lošeg stanja pacijenata sa SSc. Iz tog razloga, Sjevernoamerički stručni panel preporučio je procjenu nutritivnog statusa u svakog pacijenata sa SSc (31).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti nutritivni status te dobiti podatke o stupnju malnutricije u bolesnika sa SSc. Daljnji cilj ove presječne studije bio je odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerene uz pomoć Oral Health Impact Profile (OHIP-49) upitnika - osmišljenog kako bi se mjerila subjektivno opisana disfunkcija, nelagoda i nesposobnost povezana s oralnim zdravljem. Nadalje, tražila se povezanost nutritivnog statusa sa samoprocjenjenim doživljajem zdravlja mjerenim SF-36 (engl. Short form health survey-36) upitnikom; dobro poznatim i često primjenjivanim višenamjenskim upitnikom za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji se sastoji iz 36 pitanja. Uz pomoć S-HAQ (engl. Health Assessment Questionnaire) upitnika, modificiranog za pacijente sa SSc, utvrđivala se moguća povezanost nutritivnog statusa s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti. Naposljetku, cilj nam je bio odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti.

Kao što je već prije spomenuto, nutritivni status pacijenata sa SSc važan je zbog učestalosti gastrointestinalnih manifestacija bolesti koje utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Stoga, uloga nutritivnog statusa kao markera za aktivnost i težinu bolesti može biti ključna u predviđanju smrtnog ishoda kod pacijenata sa sustavnom sklerozom, a sama nutritivna potpora ima ulogu u sprječavanju iscrpljenosti i lošeg stanja pacijenata sa SSc te poboljšanju kvalitete života.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Definicija istraživanja

S obzirom na pristup, provedeno istraživanje se ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju, u presječno. Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

3.2. Ispitanici

U skladu s planom istraživanja u ispitivanje je uvedeno 17 bolesnika sa dijagnozom SSc postavljena temeljem revidiranih kriterija Američkog reumatološkog društva (Tablica 3) (45). Svi ispitanici su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak u kojem je objašnjen postupak i tijek istraživanja. Ispitivanje se provodi uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uz osigurano poštivanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet (autonomnost), pravednost, dobročinstvo i neškodljivost – u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije.

Tablica 3. Kriteriji za klasifikaciju sistemske skleroze preuzeti od Američkog reumatološkog društva*

A. VELIKI KRITERIJI

Nalaz proksimalne sklerodermije: simetrično zadebljanje i induracija kože prstiju i trupa proksimalno od metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova. Promjene mogu zahvatiti cijele udove, trup, lice i vrat

B. MALI KRITERIJI

1. Sklerodaktilija: opisane promjene ograničene samo na prste
2. Trofički ožiljci i nekroza na prstima uz gubitak potkožnog masnog jastučića kao posljedica ishemičkih promjena
3. Bilateralna fibroza pluća u bazalnim dijelovima: bilateralni mrežoliki intersticijski uzorak na standardnoj snimci prsnog koša koji nije posljedica primarne plućne bolesti

* Za postavljanje dijagnoze dovoljan je jedan veliki ili najmanje dva mala kriterija (45)

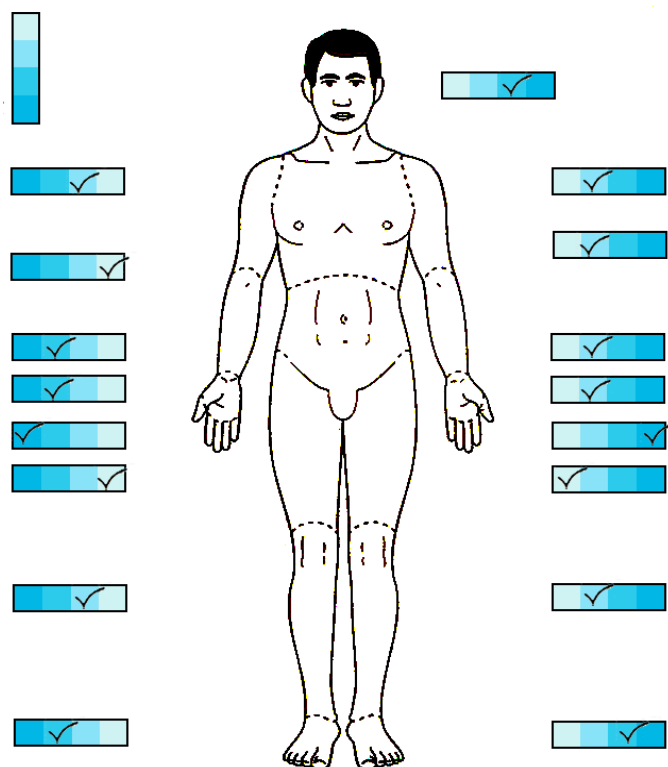
Izabrani su SSc ispitanici koji u trenutku uključanja nisu bolovali od neke druge bolesti gastrointestinalnog sustava ili infekcije te nisu imali povišenu tjelesnu temperaturu.

U ispitivanje su uključeni bolesnici starosti od 24 do 77 godina s aktivnom fazom bolesti procijenjenom prema EUSTAR-ovim (engl. European Scleroderma Trial and Reserch) kriterijima, minimalnog trajanja od 12 do 60 mjeseci (46). Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 3. Pritom, zahvaćenost kardiopulmonalnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita >30 mm/h 1,5 bod, modificirani Rodnanov kožni test > 20 1 bod, snižena vrijednost komponenti komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 bod i DLCO < 80 % 1 bod (Tablica 4).

Tablica 4. EUSTAR kriteriji aktivnosti SSc

Modificirani Rodnanov kožni test > 20	1
Regionalna otvrdnuća kože	0,5
Nekrotične promjene na vršcima prstiju ručja	1
Raynaudov fenomen	0,5
DLCO $< 80\%$	1
Srce/Pluća	2
SE > 30 mm/h	1,5
Snižena vrijednost komponenti komplementa	1

Kožne promjene određivane su modificiranim Rodnanovim kožnim testom u skladu sa standardiziranim testnim listama (Slika 1).



Slika 1. Testna lista za određivanje modificiranog Rodnanovog kožnog testa

Modificirani Rodnanov kožni test izvodi se se jednostavnom kliničkom palpacijom kože na 17 anatomskih područja tijela: lice, prednji dio prsnog koša, trbušna stjenka (na desnoj i lijevoj strani), nadlaktice, podlaktice, dorzum šaka, prsti, natkoljenice, potkoljenice i dorzum stopala.

Koža se opisuje na ljestvici od nula do tri gdje je:

- 0 – normalna koža
- 1 – blago zadebljanje kože
- 2 – umjereno zadebljanje kože
- 3 – teško zadebljanje kože.

Svako od 17 navedenih područja se zasebno vrednuje i zbroj svih područja predstavlja ukupan broj bodova.

Težina kliničke slike određuje se prema modificiranom Medsger-ovom zbroju koji objedinjuje devet organskih sustava (47). Zahvaćenost s obzirom na pojedini organski sustav

se prikazuje u rasponu od urednog nalaza (0) do terminalne zahvaćenosti (4) pri čemu je ukupni maksimalni zbroj 36 (Tablica 5).

Tablica 5. Testna lista za određivanje težine kliničke slike SSc u skladu s modificiranim Medsger-ovim zbrojem (47)

organski sustav	uredan nalaz (0)	početna zahvaćenost (1)	umjerena zahvaćenost (2)	značajna zahvaćenost (3)	Terminalna zahvaćenost (4)
opći status	gubitak TT <5% Htc >0,37 l/l Hgb >123 g/l	gubitak TT 5,0-9,9% Htc 0,330-0,369 l/l Hgb 110-122 g/l	gubitak TT 10,0-14,9% Htc 0,290-0,329 l/l Hgb 97-109 g/l	gubitak TT 15,0-19,9% Htc 0,250-0,289 l/l Hgb 83-96 g/l	gubitak TT >20% Htc <0,250 l/l Hgb <83 g/l
periferni krvni žile	<i>Raynaudov fenomen</i> ne/ne zahtijeva vazodilatatore)	<i>Raynaudov fenomen</i> koji zahtijeva vazodilatatore	trofički ožiljci kože prstiju	ulceracije na vršcima prstiju	gangrena
koža	mRSS 0	mRSS 1-14	mRSS 15-29	mRSS 30-39	mRSS >40
zglobovi/tetivne sveze	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 0-0,09 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 1,0-1,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 2,0-3,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji 4,0-4,9 cm	udaljenost vršak prsta-dlan pri fleksiji >5 cm
mišići	uredan tonus i snaga proksimalnih mišića	blaga slabost proksimalnih mišića	umjerena slabost proksimalnih mišića	značajna slabost proksimalnih mišića	neophodna tuđa pomoć
GI sustav	uredna pasaža jednaka, bez proljeva/opstipacije	hipoperistaltika distalnog jednaka, proljev/opstipacija	malapsorpcija	pseudoopstrukcija	Parenteralna prehrana
pluća	DLCO >80% FVC >80% RTG bez fibroze sPAP <35 mm Hg	DLCO 70-79% FVC 70-79% RTG fibroza sPAP 35-49 mm Hg	DLCO 50-69% FVC 50-69% sPAP 50-64 mm Hg	DLCO <50% FVC <50% sPAP >65 mm Hg	potreban kisik
srce	uredan EKG, EF >50%	EKG: smetnje provođenja, EF 45-49%	EKG: aritmije, EF 40-44%	EKG aritmije (terapija), EF 30-40%	srčano zatajenje, EF <30%
bubreg	bez povijesti sklerodermijske bubrežne krize, kreatinin <115 µmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin <130 µmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 130-210 µmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 210-440 µmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin >400 µmol /dijaliza

3.3. Određivanje nutritivnog statusa

Stupanj malnutricije (nutritivni status) pacijenata određivali smo uz pomoć Malnutrition Universal Screening Tool-a (MUST). To je alat probira kreiran u Velikoj Britaniji od strane Britanskog udruženja za parenteralnu i enteralnu prehranu (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, BAPEN-a). Njime se probire populacija pod rizikom malnutricije kroz pet koraka.

Ulazni parametri su:

- BMI ($>20 \text{ kg/m}^2$ 0 bodova; $18,5\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ 1 bod; $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ 2 boda)
- postotak gubitka težine u zadnjih tri do šest mjeseci ($< 5\%$ 0 bodova; $5\text{-}10\%$ 1 bod; $>10\%$ 2 boda)
- akutna bolest koja podrazumijeva smanjeni unos hrane u zadnjih pet dana (2 boda).

Ukupni zbroj bodova od 0 znači nizak, 1 srednji, a ≥ 2 visok rizik pothranjenosti.

MUST je namijenjen univerzalnom probiru svih odraslih, uključujući i starije hospitalizirane, institucionalizirane i one koji žive u zajednici.

Povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerili smo uz pomoć Oral Health Impact Profile (OHIP-49) upitnika - osmišljenog kako bi se mjerila subjektivno opisana disfunkcija, nelagoda i nesposobnost povezana s oralnim zdravljem.

Povezanost nutritivnog statusa sa samoprocjenjenim doživljajem zdravlja mjerili smo SF-36 (engl. Short form health survey-36) upitnikom; dobro poznatim i često primjenjivanim višenamjenskim upitnikom za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji se sastoji iz 36 pitanja.

3.4. Autoprotutijela

Autoprotutijela klase IgG na topoizomerazu I određivana su enzimski vezanom imunoapsorpcijskom metodom (engl. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), s osjetljivošću 97,2% i specifičnošću 99,2%. Dobiveni rezultati su izraženi kao J/ml, a titar autoprotutijela na topoizomerazu I $\geq 120 \text{ J/ml}$ se smatra pozitivnim nalazom. Pri izvođenju metode koristit će se automatski imunoanalizator BOS MINI-Full Automated Microplate FIA Immunoanalyzer, Bimedica Gruppe, Wien, Austrija.

Antinukleolarna autoprotutijela određivana su imunoflorescentnom tehnikom koja koristi Hep-2 stanice kao supstrat, a kozji anti-humani IgG obilježen fluorescein-izocijanatom kao konjugat (BioSystem S.A. Costa Brava 30, Barcelona, Španjolska). Za sustavne autoimune

bolesti dijagnostička osjetljivost je 98,3%, a specifičnost 93%. Vrijednosti $\geq 1:40$ smatrane su pozitivnim nalazom. Za polukvantitativno određivanje autoprotutijela usmjerenih na različite antigene, među kojima je i centromera (centromera B) korištena je metoda mnogostrukog određivanja autoprotutijela, koja primjenjuje tehnike protočne citometrije u kombinaciji s homogenim fluoroimunokemijskim metodama (AtheNA Multi-Lyte ANA II Test System, Zeus Scientific, Inc., Raritan, NJ, 08869 USA). Rezultati su očitani na prilagođenom protočnom citometru Luminex 100 (Austin, SAD). Za sustavne autoimune bolesti dijagnostička osjetljivost je 80%, a specifičnost 93,8%. Rezultati su izraženi u J/ml, a titar autoprotutijela na centromeru ≥ 120 J/ml se smatra pozitivnim nalazom.

3.5. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

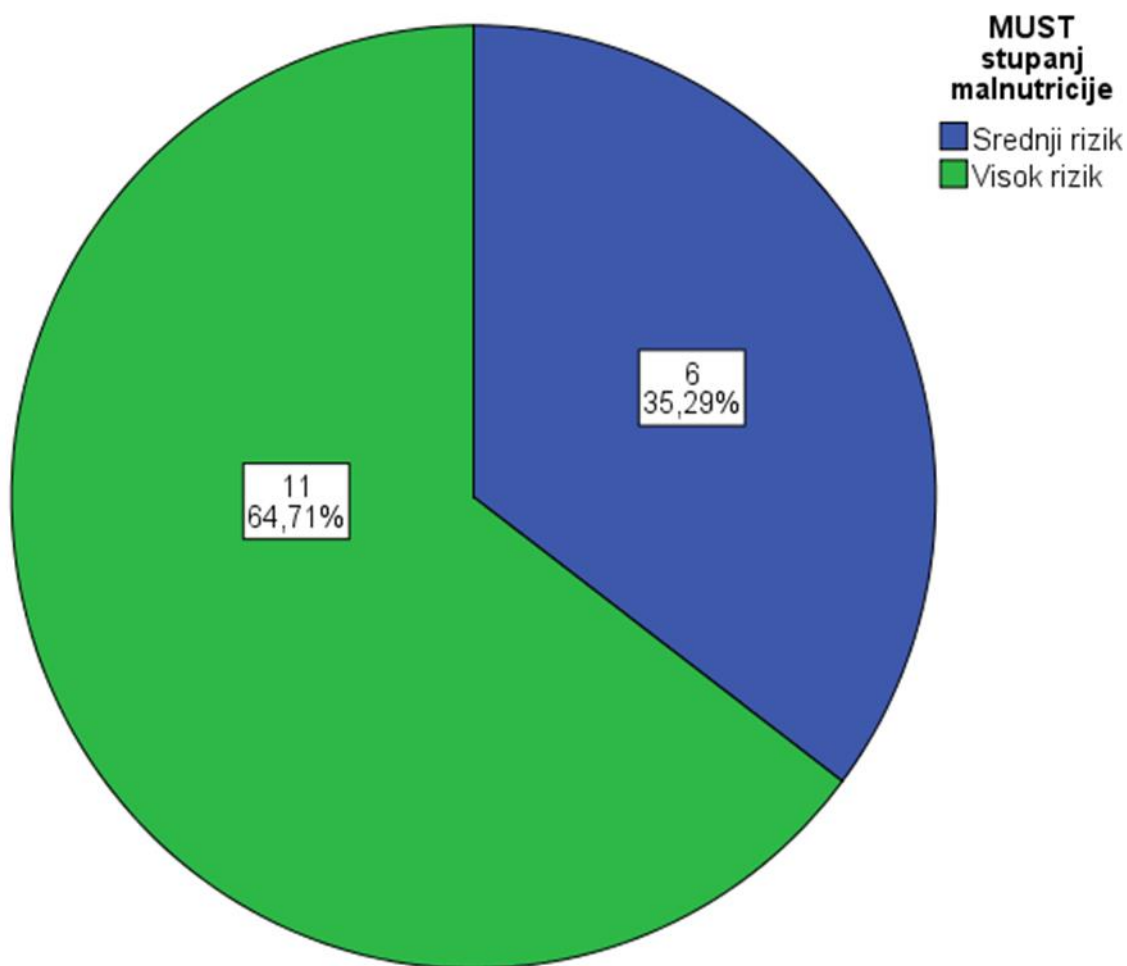
3.6. Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani tablično i grafički. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su χ^2 testom, dok su razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirane Mann-Whitney testom. U statističkoj analizi se koristila programska podrška IBM SPSS (verzija 24.0). Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnima.

4. REZULTATI

U ovom presječnom istraživanju bilo je uključeno 17 SSc bolesnika koja su se liječila na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra Split. Za sve SSc bolesnike sa sustavnom sklerozom učinjena je klinička i laboratorijska obrada u skladu s postavkama ovog diplomskog rada. Sa svrhom određivanja aktivnosti i težine kliničke slike osnovne bolesti, svim pacijentima su određivani klinički i laboratorijski parametri.

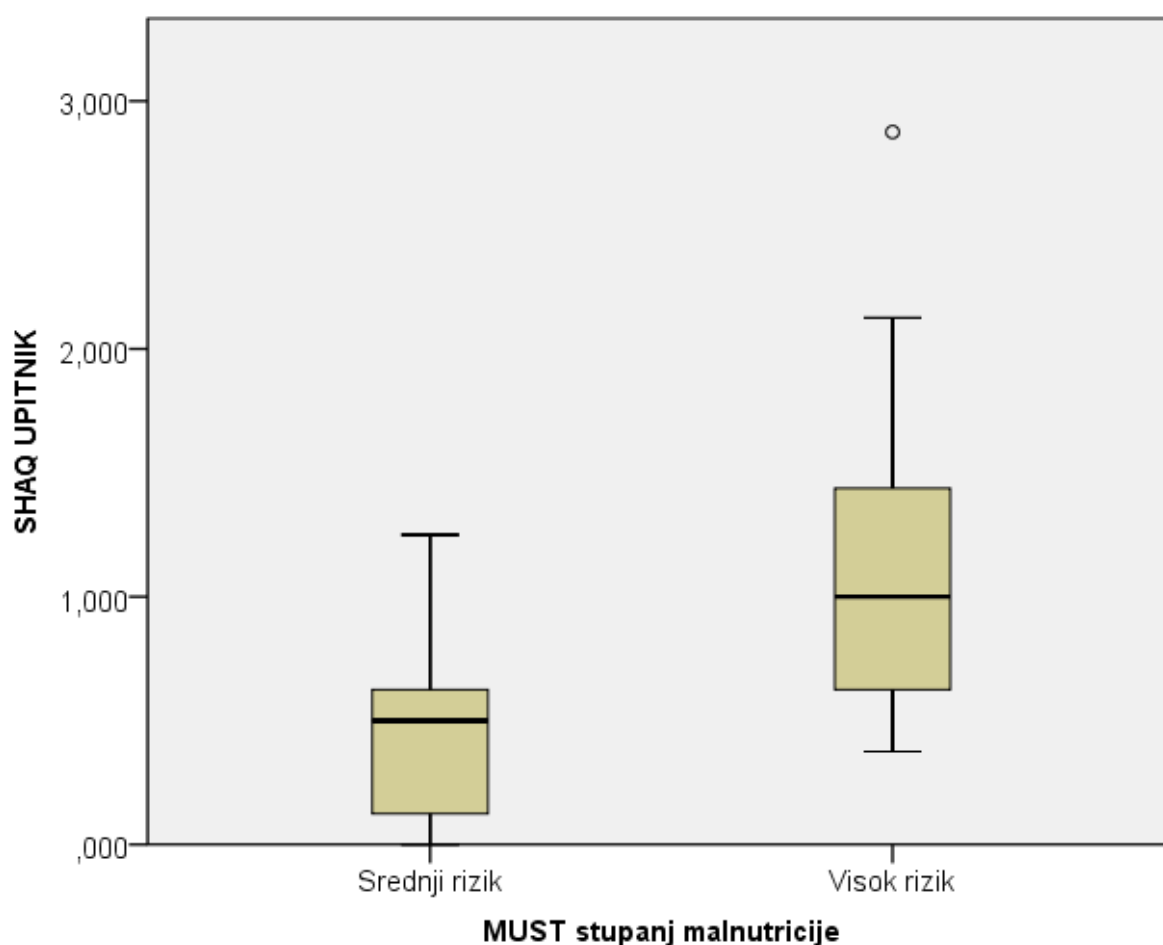
Nutritivni status (stupanj malnutricije) pacijenata određivali smo uz pomoć upitnika MUST. Od ukupno 17 SSc pacijenata, visoki rizik za razvoj malnutricije procijenjen je u 11 pacijenata, dok je srednji rizik za razvoj malnutricije imalo 6 pacijenata (Slika 2).



Slika 2. Nutritivni status (stupanj malnutricije) pacijenata sa SSc

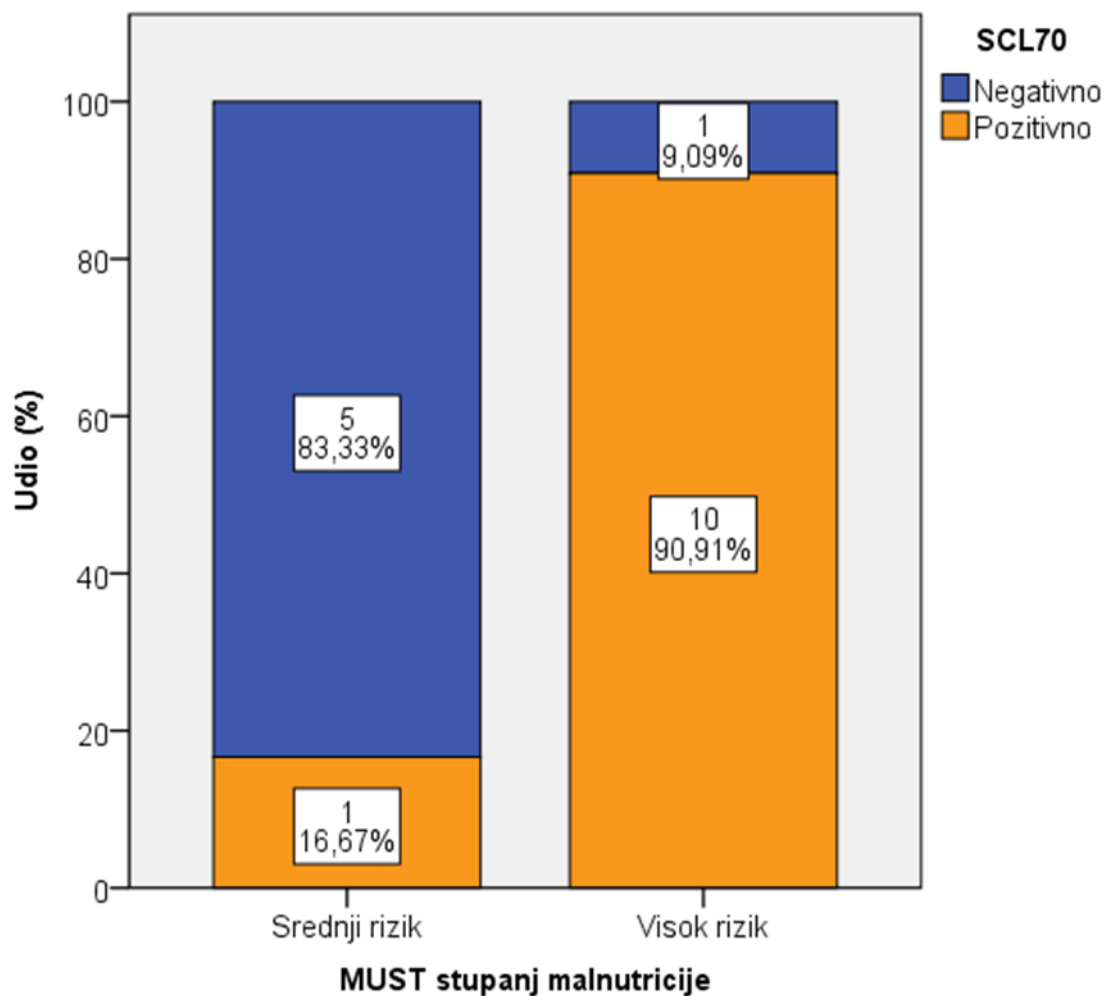
U skladu sa zadanim ciljem istraživanja, određivali smo povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerene OHIP-om 49, sa samoprocjenjenim doživljajem zdravlja mjenim SF-36 upitnikom te s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjenim SHAQ upitnikom. Jedine značajne razlike ($P < 0,05$) bile su u vrijednostima SHAQ upitnika. Ispitanici s visokim rizikom malnutricije imali su značajno veće vrijednosti dobivene SHAQ upitnikom (Mann-Whitney U test, $P = 0,048$).

Povezanost nutritivnog statusa s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjenim SHAQ upitnikom prikazuje Slika 3.

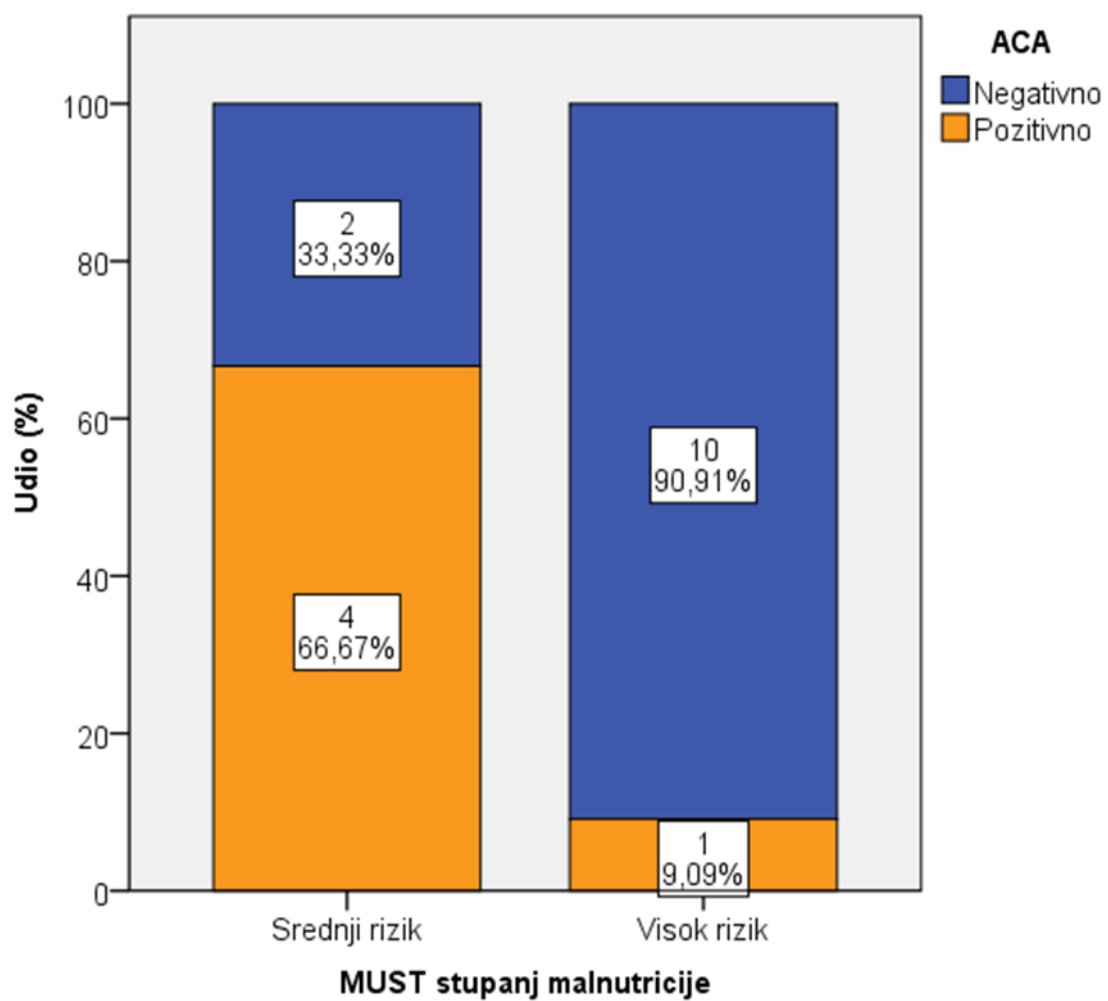


Slika 3. Povezanost nutritivnog statusa s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjenim SHAQ upitnikom

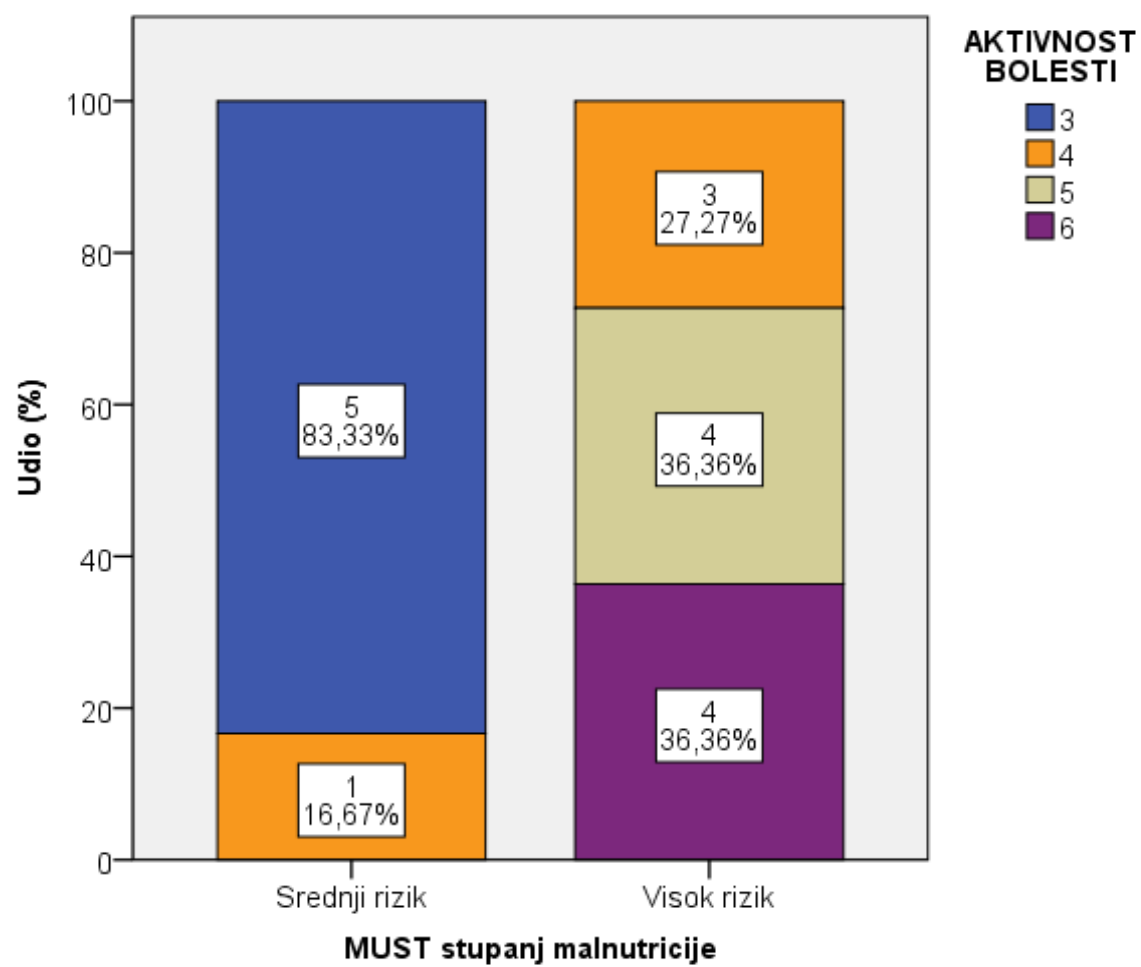
Povezanost nutritivnog statusa s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti zbog malog broja ispitanika mjerili smo Fisherovim egzaktnim testom. Skupina s MUST visokim rizikom malnutricije značajno češće ima pozitivne vrijednosti SCL70, negativne ACA vrijednosti, veću aktivnost bolesti, češće opće simptome te češće kožne i zglobne manifestacije bolesti. Sve značajne vrijednosti slikovno su prikazane u nastavku.



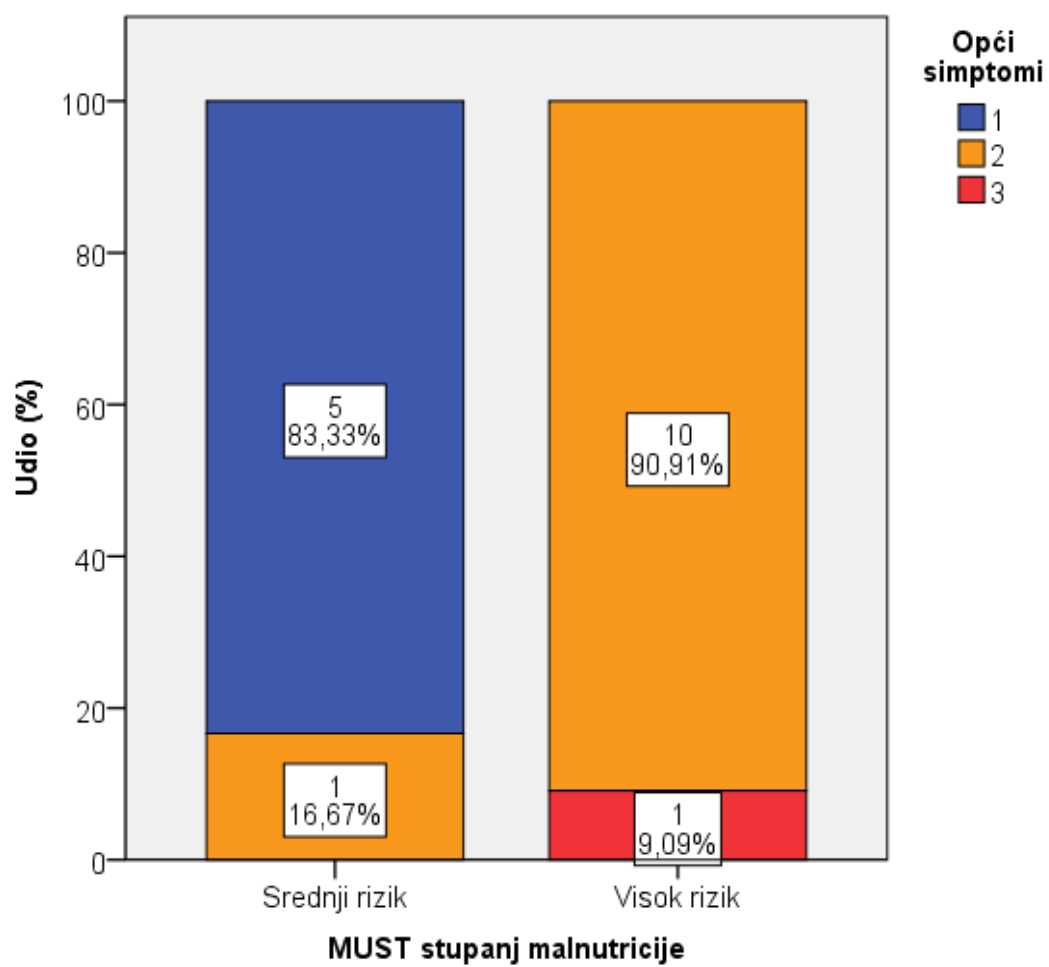
Slika 4. Odnos MUST stupnja malnutricije s pozitivnim vrijednostima SCL70 ($P=0,005$).



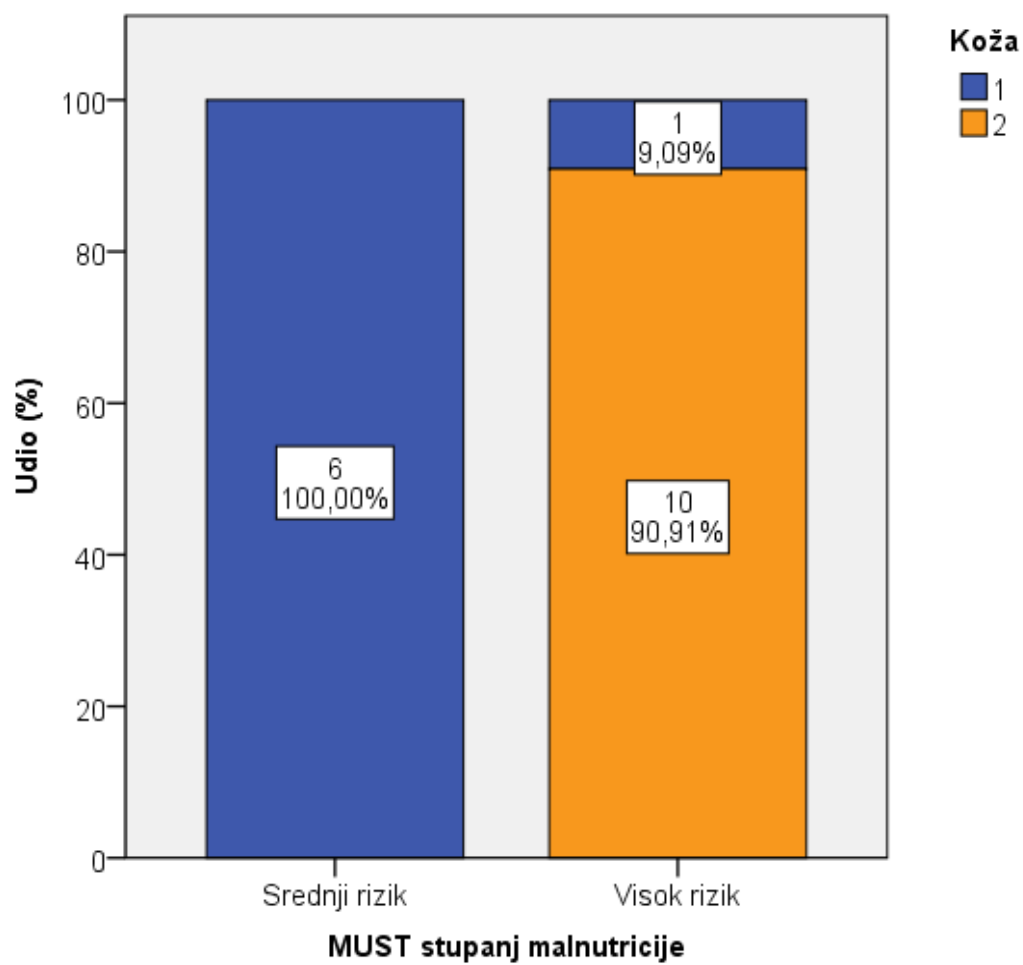
Slika 5. Odnos MUST stupnja malnutricije s pozitivnim vrijednostima ACA ($P=0,028$).



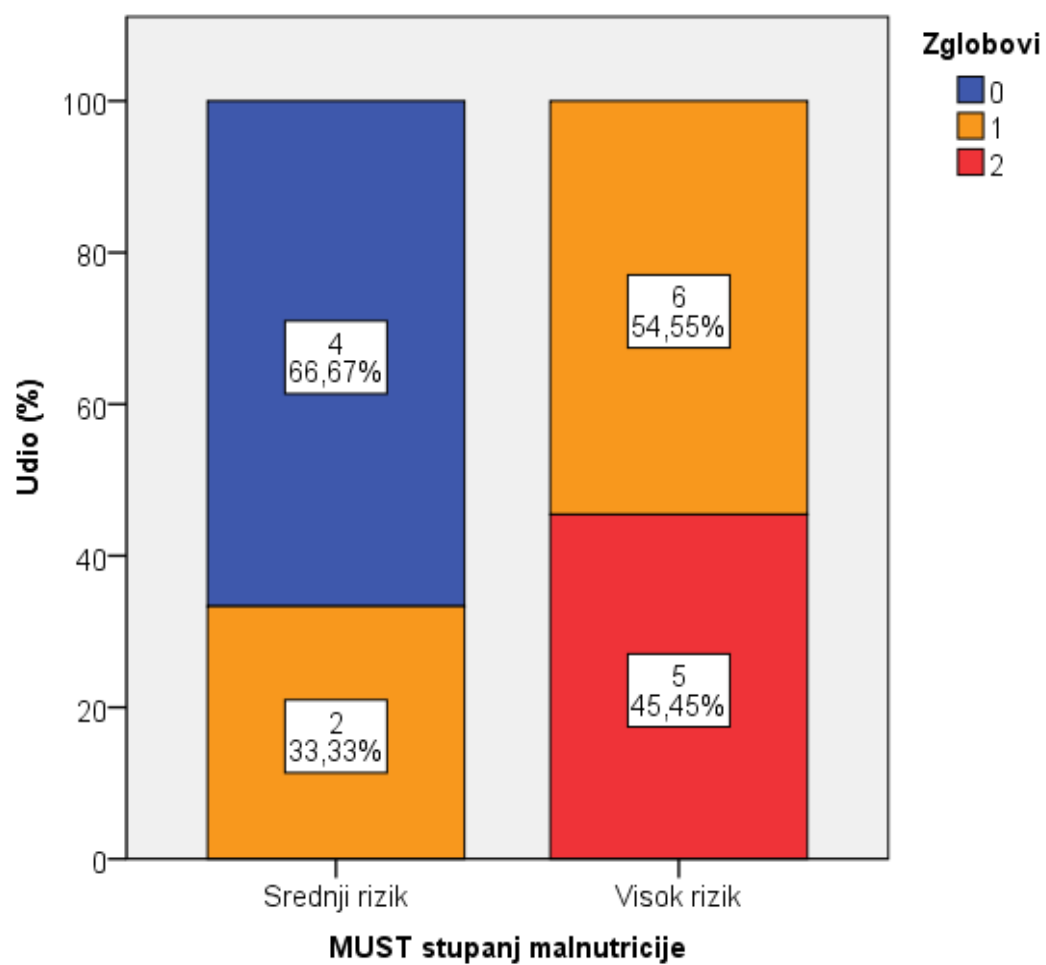
Slika 6. Odnos MUST stupnja malnutricije sa aktivnošću osnovne bolesti ($P=0,001$).



Slika 7.Odnos MUST stupnja malnutricije i općih simptoma bolesti ($P=0,001$).



Slika 8. Odnos MUST stupnja malnutricije i kožnih manifestacija SSc (P=0,001).



Slika 9. Odnos MUST stupnja malnutricije i zglobnih manifestacija SSc (P=0,006).

5. RASPRAVA

Predviđanje ishoda za pojedinog pacijenta sa SSc može biti izazov jer bolest može biti heterogena, kako u načinu na koji se prezentira, tako i u stupnju zahvaćenosti unutarnjih vitalnih organa. Nutritivni status danas se koristi kao marker za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno i predviđa smrtnost u pacijenata sa sustavnom sklerozom (38). Kao i kod mnogih drugih kroničnih bolesti, u pacijenata koji imaju SSc teško je odijeliti oštećenje izazvano bolešću (težina kliničke slike) od aktivnosti same bolesti, međutim, smatra se da ubrzani gubitak na tjelesnoj težini kod pacijenata sa SSc pomaže u razlikovanju umjerene faze (5,0-9,9 kg) od krajnje faze bolesti (gubitak na tjelesnoj težini veći od 20 kg) (39).

Nutritivni status u SSc počeo je privlačiti pažnju zbog prijavljene pothranjenosti u oko 56% pacijenata (40,43,44).

Malnutricija je stanje prehrane u kojoj nedostatak, višak ili neravnoteža energije, proteina i/ili drugih hranjivih tvari uzrokuju mjerljive štetne učinke na oblik tijela, veličinu, tjelesnu kompoziciju i/ili funkciju i klinički ishod bolesti.

Utvrđivanjem nutritivnog statusa konvencionalnim markerima, BMI-om i serumskim albuminom, uočena je njihova manjkavost u predviđanju pothranjenosti kod pacijenata sa SSc (43, 44). Iz tog razloga, danas se u procjeni stupnja malnutricije (nutritivnog statusa) pacijenata sa SSc koristi MUST alat probira kreiran u Velikoj Britaniji. Cereda i suradnici su u svom istraživanju pokazali važnost određivanja MUST stupnja malnutricije zbog njegove značajne uloge u predikciji mortaliteta pacijenata sa SSc (48).

Kao što je već rečeno, SSc rijetka je bolest. Iz tog razloga, kao i zbog nedovoljnog broja provedenih istraživanja vezanih uz nutritivni statusa pacijenata sa SSc, povezanost između neadekvatnog nutritivnog statusa i SSc još uvijek nije dobro utvrđena. Važnost identificiranja simptoma malnutricije ne može se dovoljno naglasiti zbog njene uloge u predikciji lošeg kliničkog ishoda bolesti, kao i zbog mogućnosti modificiranja iste.

Mnogi klinički aspekti SSc, poput zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava, poremećaja raspoloženja, funkcijske onesposobljenosti i upale, mogu dovesti do malnutricije uzrokovane osnovnom bolešću. Zbog činjenice da su gastrointestinalne manifestacije SSc prisutne u približno 90 % pacijenata (37), kao i zbog toga što direktno utječu na nutritivni status pacijenata (40), analizirali smo ih u pacijenata uz pomoć OHIP-39 upitnika, SF-36 upitnika, MUST alata probira te SHAQ upitnika, kao indirektnog pokazatelja stupnja malnutricije.

Prema dosadašnjim istraživanjima nutritivnog statusa pacijenata sa SSc, uočena je povezanost težine kliničke slike i aktivnosti same bolesti s malnutricijom i gubitkom na tjelesnoj težini te je utvrđena uloga malnutricije (nutritivnog statusa) u predviđanju preživljenja bolesnika sa SSc (39,40,43). Stoga se određivanje nutritivnog statusa preporuča učiniti svim pacijentima sa SSc.

U skladu s ciljem istraživanja određivali smo nutritivni status (stupanj malnutricije) kod 17 bolesnika sa SSc te dobili podatke prema kojima je visoki rizik od malnutricije utvrđen kod 11 pacijenata, dok je srednji rizik za razvoj malnutricije imalo 6 pacijenata.

Nadalje, iz dobivenih podataka o nutritivnom statusu tražili smo povezanost nutritivnog statusa pacijenata sa stanjem usne šupljine mjerene OHIP-om 49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjenim SF-36 upitnikom te s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjenim SHAQ upitnikom. Pri ispunjavanju SHAQ upitnika, pacijenti procijenjuju njihovu mogućnost obavljanja određenih dnevnih aktivnosti te ukazuju na njihovu potrebu za pomagalima ili pomoći. Jedine značajne razlike bile su u vrijednostima SHAQ upitnika. Ispitanici s visokim rizikom malnutricije imali su značajno veće vrijednosti dobivene SHAQ upitnikom, što potvrđuje povezanost funkcijske onesposobljenosti i stupnja uznapređovalosti bolesti sa lošim nutritivnim statusom bolesnika.

Dosada provedena istraživanja poput istraživanje Harrison-a i suradnika pokazuju da pacijenti s većim rizikom od malnutricije češće imaju ograničeno otvaranje usne šupljine, čime su potvrdili povezanost nutritivnog statusa pacijenata sa stanjem usne šupljine (48), dok u našem istraživanju takva povezanost nije bila statistički značajna. Međutim, s obzirom da na sastavnice SHAQ upitnika indirektno utječe nutritivni status pacijenata te da je isti direktno povezan sa poteškoćama s otvaranjem usta, možemo zaključiti da će lošiji nutritivni status imati pacijenti s razvijenijom formom bolesti, odnosno ona skupina pacijenata koja je imala MUST visoki rizik malnutricije.

Iako u našem istraživanju nije potvrđena statistički značajna povezanost nutritivnog statusa sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjenim SF-36 upitnikom, a imajući u vidu da poremećaji raspoloženja, funkcijske onesposobljenosti i upale mogu dovesti do malnutricije uzrokovane osnovnom bolešću, možemo zaključiti da će pacijenti sa većim vrijednostima dobivenim SF-36 upitnikom također imati i lošiji nutritivni status. Murtaugh i suradnici su pokazali u svom istraživanju da je pothranjenosti u starijih i nemoćnih bolesnika

posljedica simptoma depresije te da su simptomi depresije povezani sa gastrointestinalnim manifestacijama osnovne bolesti (38).

Što se tiče moguće povezanosti nutritivnog statusa s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti, kod skupine s MUST visokim rizikom malnutricije uočene su značajno češće pozitivne vrijednosti SCL70, negativne ACA vrijednosti, veća aktivnost bolesti te veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma. To također ukazuje da bolesnici s jasnom kliničkom slikom sustavne skleroze (pozitivna SCL70 protutijela), negativnim vrijednostima ACA, većom aktivnosti bolesti i učestalijom afekcijom različitih organskih sustava mogu imati češće malnutriciju, te iako naši rezultati nisu pokazali statističku značajnost postoji trend povezanosti navedenih parametara. Pozitivne vrijednosti SCL 70 imalo je 10 pacijenata s MUST visokim rizikom malnutricije, negativne ACA vrijednosti imalo je 10 pacijenata s MUST visokim rizikom malnutricije, a veća aktivnost bolesti zabilježena je u 11 pacijenata s MUST visokim rizikom malnutricije. Veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma bila je prisutna u 11 pacijenata s MUST visokim rizikom malnutricije.

Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da postoji povezanost stupnja malnutricije sa aktivnošću i težinom kliničkih simptoma bolesti, kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja nutritivnog statusa pacijenata sa SSc (39,40,43,48). Međutim, s obzirom na mali broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu zaključaka ovog ispitivanja potrebna su dodatna istraživanja na većem broju pacijenata.

6. ZAKLJUČCI

Nutritivni status (stupanj malnutricije) pacijenata sa SSc još je uvijek nedovoljno istražen klinički problem.

Istraživanje provedeno u ovom diplomskom radu upućuje na povezanost nutritivnog statusa (stupnja malnutricije) s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti, kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja nutritivnog statusa pacijenata sa SSc (39,40,43,48).

S obzirom da su dosadašnja klinička istraživanja također pokazala kako poboljšanje nutritivnog statusa pacijenata sa SSc ima ulogu u sprječavanju iscrpljenosti i lošeg stanja te potvrdila ulogu nutritivnog statusa kao prediktora morbiditeta, mortaliteta i kvalitete života bolesnika, potrebno je svim pacijentima sa SSc napraviti procjenu nutritivnog statusa, kao što je i preporučeno od strane Sjevernoameričkog stručnog panela (31).

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Hachulla E, Czirják L. EULAR textbook on systemic sclerosis. London: BMJ Publishing Group Limited; 2013.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2008;37(4):223-35.
3. Medsger TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clinical Dermatology*. 1994;12(2):207-16.
4. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk APi sur. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):961-5.
5. Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl*. 1997;48:58-61.
6. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):592-7.
7. Steen V, Oddis C, Conte C, Janoski J, Casterline G, Medsger T. Incidence of systemic sclerosis in allegheny county, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963–1982. *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):441-5.
8. Derk C, Artlett C, Jimenez S. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. *Clinical Rheumatology*. 2006;25(6):831-4.
9. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan Ui sur. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2010;35(1):52-7.
10. Agarwal S, Reveille J. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):133-8.
11. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol*. 1995;12:107-28.
12. Mora GF. Systemic Sclerosis: Environmental Factors. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2383-96.
13. Miller F, Alfredsson L, Costenbader K, Kamen D, Nelson L, Norris Ji sur. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012;39(4):259-71.

14. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:751-64.
15. Katsumoto T, Whitfield M, Connolly M. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2011;6(1):509-37.
16. Radić M. Uloga *Helicobacter pylori* infekcije u aktivnosti i težini kliničke slike u bolesnika sa sistemskom sklerozom (disertacija). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2012.
17. Tuffanelli DL, Winkleman RK. Systemic sclerosis: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:359-71.
18. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:682-6.
19. Bassel M, Hudson M, Taillefer S, Schieir O, Baron M, Thombs B. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology.* 2011;50(4):762-7.
20. Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol.* 1985;12:472-7.
21. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:797-823.
22. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:825-40.
23. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9.
24. Peroš-Golubičić T, ur. Lung in non-pulmonary and systemic disease. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
25. Cerinic Matucci M, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous in systemic sclerosis (scleroderma): clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:879-92.
26. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:861-76.
27. Anić B, Markeljević J. Reumatske bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina.* 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; str. 1369-1422.
28. Harvery GR, McHugh NJ. Serologic abnormalities in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:495-502.
29. Barešić M, Anić M. Kapilaroskopija – nedovoljno poznata i nedovoljno iskorištena metoda u reumatologiji. *Reumatizam* 2009; 56(1):41-4.
30. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L i sur. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the

- EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
31. Baron M, Bernier P, Côté LF i sur. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S42-6.
 32. Anić B. Zahvaćanje probavnog sustava u bolesnika sa sustavnom sklerozom. *Reumatizam* 2010; 57(2):112-4.
 33. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M i sur. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3985-93.
 34. Seibold JR, Denton CP, Furst DE i sur. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum*. 2005;52:4057.
 35. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ i sur. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10.
 36. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A311-8.
 37. Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:763–71. [PubMed]
 38. Murtaugh M, Frech T. Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients. *Clinical Nutrition*. 2013;32(1):130-5.
 39. Medsger TA. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):545-8.
 40. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(10):1143-1148.
 41. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:22-9.
 42. Shreiner A, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* [Internet]. 2016 [cited 3 July 2017];1(3):247-56. Dostupno na: <http://www.sclerodermajournal.com/>

43. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U i sur. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1951–7.
44. Baron M, Hudson M, Steele R. Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr*. 2010;29:144–51.
45. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic-sclerosis(scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
46. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, i sur. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:592-8.
47. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1117-22.
48. Cereda E, Codullo V, Klersy C, Breda S, Crippa A, Rava M et al. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):558-61.
49. Harrison E, Herrick A, McLaughlin J, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2012;51(10):1747-56.

8. SAŽETAK

Uvod: Sustavna skleroza (SSc) je rijetka bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena poremećajima u vaskularnim, imunološkim i fibroznim putevima. Nutritivni status danas se koristi kao marker za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno i predviđa smrtnost u pacijenata sa SSc.

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je odrediti nutritivni status (stupanj malnutricije) bolesnika sa SSc, te odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa stanjem usne šupljine, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja, s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti te s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti.

Metode: U istraživanju smo određivali nutritivni status (stupanj malnutricije) u 17 bolesnika sa SSc uz pomoć Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) alata probira. Iz dobivenih podataka o nutritivnom statusu tražili smo povezanost nutritivnog statusa pacijenata sa stanjem usne šupljine mjerene OHIP-om 49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjerenim SF-36 upitnikom te s funkcijskom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjerenim SHAQ upitnikom.

Rezultati: Od ukupno 17 pacijenata, visoki rizik za razvoj malnutricije procijenjen je kod 11 pacijenata, dok je srednji rizik za razvoj malnutricije imalo 6 pacijenata. Jedine značajne razlike ($P < 0,05$) bile su u vrijednostima SHAQ upitnika. Ispitanici s visokim rizikom malnutricije imali su značajno veće vrijednosti dobivene SHAQ upitnikom. Kod skupine s MUST visokim rizikom malnutricije uočene su značajno češće pozitivne vrijednosti SCL70, negativne ACA vrijednosti, veća aktivnost bolesti te veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma.

Zaključak: Istraživanje provedeno u ovom diplomskom radu upućuje na povezanost nutritivnog statusa (stupnja malnutricije) s težinom kliničke slike i aktivnosti osnovne bolesti. S obzirom na mali broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu zaključaka ovog ispitivanja potrebna su dodatna istraživanja na većem broju pacijenata.

9. SUMMARY

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease, clinically characterized by disorders in vascular, immunological, and fibrotic pathways. Nutritional status is used as a marker for disease activity and severity, predicting mortality in patients with systemic sclerosis.

Objectives: The aim of this study was to determine the nutritional status (the degree of malnutrition) of SSc patients and to determine the possible association of nutritional status with the state of oral aperture, with self-assessed evaluation of health, functional disability and the degree of disease progression, as well as with severity and activity of the underlying disease.

Methods: In this study we determined the nutritional status (the degree of malnutrition) in 17 patients with SSc using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). From the obtained data on nutritional status, we searched for the correlation of the nutritional status of patients with oral aperture state, measured by the OHIP 49, with self-assessed evaluation of health, measured by the SF-36 questionnaire, and with the functional disability and the degree of disease progression, measured by the SHAQ questionnaire.

Results: Out of a total of 17 patients, a high risk for developing malnutrition was estimated in 11 patients, while the median risk for developing malnutrition was found in 6 patients. The only statistically significant differences ($P < 0.05$) were obtained by the SHAQ questionnaire. The patients with high risk for developing malnutrition had significantly higher values obtained by the SHAQ questionnaire. In the MUST group with a high risk for developing malnutrition, positive SCL70 values, negative ACA values, higher disease activity and higher incidence of general, skin and joint symptoms were observed to be significantly more common.

Conclusion: The research carried out in this diploma thesis suggests that there is a correlation of nutritional status (the degree of malnutrition) with the disease severity and the activity of the underlying disease. Given the small number of patients involved in this study, additional studies are needed on a larger number of patients to fully confirm the conclusions of this study.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

IME I PREZIME: Doroteja Perić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 2. srpnja 1990. godine, Zagreb, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Bukovačka cesta 252, 10 000 Zagreb, Hrvatska

TELEFON: +385912071990

E-ADRESA: doroteja.peric@gmail.com

OBRAZOVANJE

1997.-2005. Osnovna škola „Jordanovac“, Zagreb

2009. završila srednjoškolsko obrazovanje u VII. gimnaziji u Zagrebu

2009. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medical Studies in English

2013. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

First Certificate in English (FCE) certifikat iz engleskog jezika

aktivno služenje španjolskim jezikom

aktivno služenje francuskim jezikom

poznavanje njemačkog, talijanskog i portugalskog jezika

2016. prisustvovala Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine te uspješno završila i stekla diplomu Immediate Life Support (ILS) tečaja European Resuscitation Council-a (ERC)

OSTALE AKTIVNOSTI

2015. odradila ljetnu kliničku praksu u Malmö, Švedska, na odjelu anesteziologije.